

На правах рукописи



Беккер Кристина Сергеевна

**ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ ЕНАМИНОВ
И ЕНГИДРОКСИЛАМИНОВ РЯДА ИМИДАЗОЛИДИНА И ПИРРОЛИНА
С ЭЛЕКТРОФИЛЬНЫМИ РЕАГЕНТАМИ**

(02.00.03 – органическая химия)

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата химических наук

НОВОСИБИРСК – 2009

Работа выполнена в Новосибирском государственном университете и
Новосибирском институте органической химии им. Н. Н. Ворожцова СО РАН

Научный руководитель: доктор химических наук,
профессор Резников В. А.

Официальные оппоненты: доктор химических наук,
профессор Мороз А.А.

кандидат химических наук,
доцент Половинка М.П.

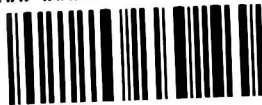
Ведущая организация: Иркутский институт химии
им. А.Е. Фаворского СО РАН

Защита состоится « 29 » января 2010 г. в 9¹⁵ часов на заседании диссертационного совета Д 003.049.01 при Новосибирском институте органической химии им. Н. Н. Ворожцова СО РАН по адресу 630090, г. Новосибирск, проспект акад. Лаврентьева, 9.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Новосибирского института органической химии им. Н. Н. Ворожцова СО РАН.

Автореферат разослан «28» декабря 2009 г.

НАУЧНАЯ БИБЛИОТЕКА КГУ



0000623179

Ученый секретарь
диссертационного совета
д. х. н.

Петрова Т. Д.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы. Одним из подходов к решению проблемы создания органических молекулярных магнетиков является синтез кристаллических гетероспиновых систем, в которых реализуется сильное обменное взаимодействие, приводящее к возникновению магнитного фазового перехода. При этом одним из многообещающих направлений в этой области является синтез координационных соединений с ионами переходных металлов, где в качестве лигандов используются стабильные нитрокислородные радикалы.

Известно, что некоторые производные 2,2-диметил-2,4-дигидро-3H-пиррол-3-он-1-оксида – производные эндоциклических β-оксонитронов (енгидроксиламинокетон) – при окислении образуют персистентные винилнитрокислородные радикалы. Важно отметить, что в случае одного из таких синтезированных радикалов в кристаллическом состоянии наблюдается очень сильное межмолекулярное спиновое обменное взаимодействие. Можно было полагать, что подобные радикалы могли бы выступить в качестве предшественников новых магнитных материалов, в случае создания молекулы, обладающей необходимыми функциональными группами и (или) приемлемой для молекулярного дизайна топологией.

С другой стороны, сведения о реакционной способности β-оксонитронов (енгидроксиламинокетон) – азотистых аналогов β-дикарбонильных соединений – потенциальных предшественников персистентных винилнитрокислородных радикалов, весьма ограничены. В связи с этим, изучение свойств этих и родственных соединений с перспективой выхода на новые персистентные радикалы, в том числе, «строительные блоки» молекулярных магнетиков, представляется актуальной задачей.

Цель работы – изучение взаимодействия малоизученного класса соединений – енгидроксиламинокетон – на примере производных 3H-пиррол-3-она, и родственных соединений, гетероциклических енаминов, с электрофильными реагентами. Изучение возможности использования полученных данных для синтеза новых стабильных винилнитрокислородных радикалов или, по крайней мере, их диамагнитных предшественников, которые могут быть вовлечены в комплексообразование с целью получения новых материалов с необычными магнитными свойствами.

Научная новизна и практическая значимость. Изучено взаимодействие различных нитронов – производных пирролина и 3-имидазолина, и сопряженных енаминов ряда имидазолидин-1-оксида, с реагентом Вильсмайера. Обнаружено, что наличие нитронной группы в составе молекулы субстрата оказывает существенное влияние на направление реакции, которая первоначально происходит по атому кислорода нитронной группы, и далее следует ряд превращений (перегруппировка), приводящих к образованию конечных продуктов реакции.

Так, в случае взаимодействия реагента Вильсмайера с енгидроксиламинокетонами – производными 2,2-диметил-2,4-дигидро-3H-пиррол-3-он-1-оксида – происходит отщепление заместителя от атома азота и последовательное образование монохлорзамещенных енаминокетон, а затем – дихлорзамещенных производных 2H-пирролов; при этом продукты формилирования не образуются. Обнаружена перегруппировка N-безоксипроизводных, приводящая к миграции заместителя от атома азота к енаминовому атому углерода – в положение 4 пирролинового цикла. Показано, что эта перегруппировка может протекать межмолекулярно.

Напротив, взаимодействие енаминокетонов, производных нитроксильных радикалов имидазолидина, с реагентом Вильсмайера приводит к образованию диметиламинометиленазамещенных производных 3-имидазолин-1-оксида, то есть обычных продуктов для реакции Вильсмайера-Хаака. Обнаружено, что эти продукты реакции в кислой среде претерпевают либо гидролитическое отщепление всей диметиламинометиленовой группировки, либо ее гидролиз в альдегидную группу. В случае этил 3-(диметиламино)-2-(1-оксил-2,2,5,5-тетраметил-2,5-дигидро-1*H*-имидазол-4-ил)ацрилата образующийся при гидролизе формилзамещенный продукт являлся парамагнитным лигандом, образующим комплексные соединения с никелем, в которых никель имеет необычное координационное число – 5.

Аммонолиз диметиламинозамещенных соединений в водно-спиртовой среде приводит исключительно к образованию аминометиленазамещенных продуктов, также являющихся потенциальными парамагнитными лигандами.

Показано, что продуктом реакции нитроенамина - производного имидазолидин-1-оксида - с реагентом Вильсмайера является нитроксильный бирадикал – фуросан, который был далее трансформирован в диоксим-бирадикал – перспективный парамагнитный лиганд.

Помимо того, что производные 2,2-диметил-2,4-дигидро-3*H*-пиррол-3-он-1-оксида имеют несколько центров электрофильной атаки, они могут рассматриваться в качестве 1,3-диполей, поэтому направление их реакции с активированными алкинами предсказать заранее представлялось сложным. Изучение взаимодействия этих соединений с диметилацетилендикарбоксилатом, а также с эфирами пропиоловой кислоты, показало, что реакция протекает по типу 1,3-диполярного циклоприсоединения, давая производные 3а,4,5,6-тетрагидропирроло[1,2-*b*]изоксазола.

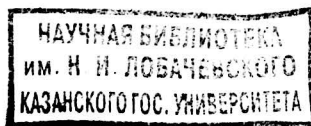
Детальное изучение описанной ранее реакции конденсации производных 2,2-диметил-2,4-дигидро-3*H*-пиррол-3-он-1-оксидов с бензальдегидом позволило установить, что она происходит несколько неоднозначно. Были выделены продукты конденсации кротонового типа, которые способны далее превращаться в продукты присоединения по Михаэлю. При проведении реакции в присутствии кислорода воздуха образуются соединения, обладающие достаточно неожиданной структурой.

Окисление продуктов конденсации по типу Михаэля диоксидом марганца или свинца приводит к образованию винилнитроксильных радикалов, которые способны окисляться далее с образованием сопряженных персистентных нитроксильных радикалов, производных 4-[фенил(5,5-диметил-1-оксидо-4-оксо-4,5-дигидро-3*H*-пиррол-3-илиден)метил]-1-оксил-2,2-диметил-1,2-дигидро-3*H*-пиррол-3-она.

Апробация работы. Основные результаты обсуждены на Объединенном семинаре НИОХ СО РАН; отдельные части работы были представлены на Российских и международных конференциях (Новосибирск 2005, Москва 2006, Екатеринбург 2006, Санкт-Петербург 2008).

Публикации. Основной материал диссертации опубликован в 4 статьях и тезисах 4 докладов.

Объем и структура работы. Диссертация изложена на 127 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературных данных, обсуждения результатов, экспериментальной части, выводов и списка цитируемой литературы (109 наименований). Работа содержит 74 схемы, 2 таблицы и 24 рисунка.



ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Во введении обосновывается актуальность темы, показаны ее научная и практическая значимость, определены объекты и цели исследования.

Первая глава является обзором литературных данных и посвящена вопросам взаимодействия энгидроксиламинокетонов и структурно-подобных соединений с электрофильными реагентами.

Вторая глава - обсуждение полученных результатов. Включает разделы, касающиеся взаимодействия энгидроксиламинокетонов, циклических нитронов, *O*-замещенных производных 1-гидрокси-2,2-диметил-1,2-дигидро-3*H*-пиррол-3-она, енаминокетонов и нитроенамина, производных имидазолидин-1-оксида, с реагентом Вильсмайера; взаимодействия производных 2,2-диметил-2,4-дигидро-3*H*-пиррол-3-он-1-оксида с активированными алкинами; взаимодействия производных 2,4-дигидро-3*H*-пиррол-3-он-1-оксида с бензальдегидом и окислительных превращений полученных в ходе конденсации с бензальдегидом соединений.

Третья глава - экспериментальная часть. В ней представлены данные по использованным материалам, оборудованию, приведены методики проведения экспериментов и синтеза соединений, а также данные ЯМР, ЭПР, масс-, УФ- и ИК-спектров, РСА, температуры плавления и данные элементного анализа.

Взаимодействие гетероциклических снминов и энгидроксиламинов ряда имидазолидина и пирролина с электрофильными реагентами.

2.1 Взаимодействие снминов с реагентом Вильсмайера

2.1.1 Взаимодействие энгидроксиламинокетонов с реагентом Вильсмайера

Взаимодействие энгидроксиламинокетонов, производных 2,2-диметил-2,4-дигидро-3*H*-пиррол-3-он-1-оксида с реагентом Вильсмайера ранее не изучалось, однако имеющиеся данные о взаимодействии их структурных аналогов - производных изоксазолин-5-она - свидетельствуют о неоднозначности протекаемого процесса, осложняющегося, в частности, различными перегруппировками.

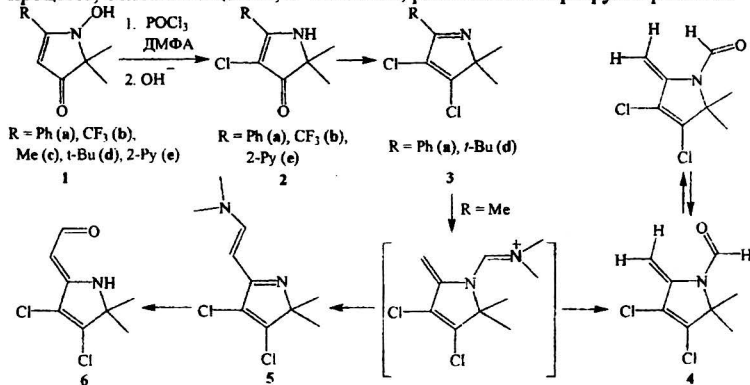


Схема 1

Показано, что пирролины 1 в условиях реакции Вильсмайера претерпевают ряд последовательных превращений: в 4-хлорзамещенные енаминокетоны 2, затем в дихлорзамещенные производные 2*H*-пиррола 3. 5-Метилзамещенный пирролин 1с реагирует

далее с образованием енамида 4, а в присутствии большого избытка POCl_3 происходит образование енаминонмина 5 и енаминоальдегида 6 (Схема 1).

2.1.2 Взаимодействие циклических нитронов с реагентом Вильсмайера

Поскольку взаимодействие энгидроксиламинокетонов 1 с реагентом Вильсмайера приводит к отщеплению *N*-окисного атома кислорода, это исключает дальнейшую трансформацию данных соединений в нитрокислые радикалы. Полагая, что наблюдаемый характер взаимодействия с реагентом Вильсмайера связан с наличием нескольких функциональных групп различной природы в субстрате и их взаимным влиянием, были проведены эксперименты с циклическими нитронами 7-9, не содержащими дополнительных функциональных групп. При этом было показано, что формилзамещенные продукты и в этом случае не образуются, а строение продукта существенным образом зависит от степени замещенности нитронной группы. Наблюдаемые превращения можно объяснить схемой, включающей образование общего интермедиата 10, последующая фрагментация которого и приводит к различным продуктам (Схема 2).

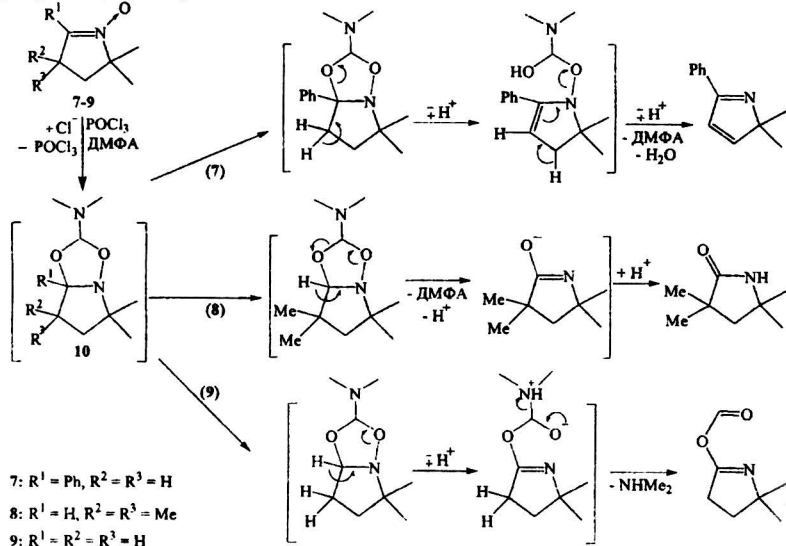


Схема 2

Таким образом, можно утверждать, что необычное поведение энгидроксиламинокетонов в реакции Вильсмайера обусловлено, прежде всего, наличием нитронной группировки и связано с возможностью первоначальной атаки реагента Вильсмайера по атому кислорода гидроксиламиногруппы. В связи с этим, следующим шагом в исследованиях стала попытка защитить этот атом кислорода и воспрепятствовать реализации данного направления реакции.

2.1.3 Взаимодействие *O*-замещенных производных 2,2-диметил-2,4-дигидро-3*H*-пиррол-3-он-1-оксида с реагентом Вильсмайера

Показано, что при взаимодействии трифторметилзамещенного производного 11b с реагентом Вильсмайера исходное вещество, согласно данным ТСХ, расходуется полностью, однако, после обработки реакционной смеси водой, наряду с продуктом реакции 12 выделяется заметное количество исходного соединения 11b.

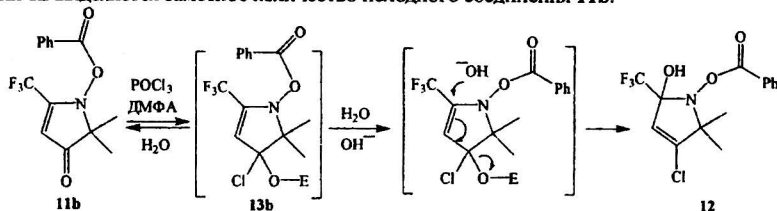


Схема 3

По всей видимости, в ходе реакции происходит образование интермедиата 13b, который является устойчивым в условиях реакции и не претерпевает дальнейших превращений. Образование выделенных продуктов реакции происходит на стадии гидролиза реакционной смеси. Соединение 12 образуется в результате нуклеофильной атаки гидроксид-аниона по атому углерода в положении 5 гетероцикла. Конверсия в реакции составляет 65% (Схема 3).

Взаимодействие же пирролинов 11a,d с реагентом Вильсмайера приводит к образованию дихлорзамещенных производных 3a,d, 4-бензоилоксизамещенных производных 2*H*-пиррола 14a,d и иминокетонов 15a,d соответственно (Схема 4).

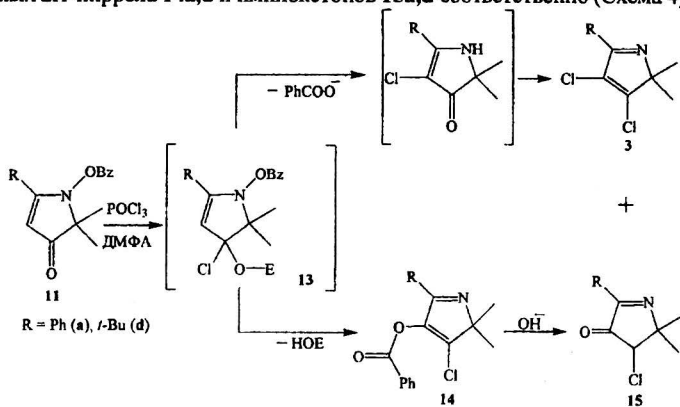
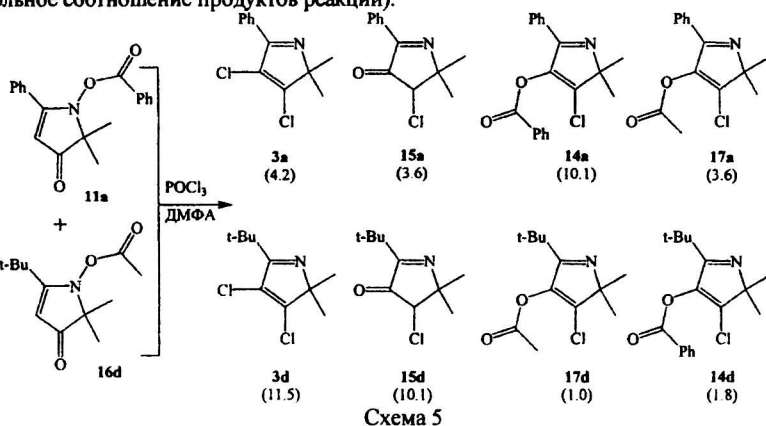


Схема 4

Образование всех наблюдаемых продуктов находится в соответствии с ранее наблюдаемыми превращениями в случае незамещенных производных 2,2-диметил-2,4-дигидро-3*H*-пиррол-3-он-1-оксида. По всей видимости, на первой стадии происходит нуклеофильная атака анионом хлора по атому углерода карбонильной группы, приводящая к образованию интермедиата 13, в котором далее происходит либо миграция атома хлора, сопровождающаяся отщеплением бензоилокси-фрагмента, что в конечном итоге приводит к образованию продукта 3, либо мигра-

ция бензоилокси-группы с образованием сложного эфира **14** (Схема 4). Соединение **15**, по всей видимости, образуется в результате гидролиза последнего в ходе обработки реакционной смеси.

Следует отметить, что подобная миграция бензоилокси-группы наблюдалась ранее при изучении реакции ацилирования нитронов, имеющих хотя бы один атом водорода у соседнего с нитронной группой атома углерода. Исследователи сходились во мнении, что перегруппировка происходит внутримолекулярно либо как сигматропная, типа гетеро-гидроксид-Коупа, либо по ион-парному механизму. В случае интермедиата **13** плоское циклическое переходное состояние заведомо невозможно, что делает возможность реализации перегруппировки как синхронного процесса маловероятной. Хроматомасс-спектрометрическое исследование реакционной смеси, полученной в результате реакции Вильсмйера с эквимольной смесью соединений **11a** и **16d**, показывает, что среди продуктов присутствуют соединения **17a**, **14d**, образование которых может происходить только в случае реализации межмолекулярных реакций (Схема 5, в скобках приведено относительное мольное соотношение продуктов реакции).



Таким образом, ацилокси-группа, будучи хорошей уходящей группой, в ходе реакции Вильсмйера отщепляется от атома азота, что сопровождается ее миграцией в положение 4 гетероцикла. Можно было ожидать, что переход от ацилокси- к алкокси-группе у атома азота позволит сохранить эту функцию в ходе реакции Вильсмйера.

Показано, что в реакции соединения **18** с реагентом Вильсмйера образуются соединения **15a**, дихлорзамещенный 2H-пиррол **3a** и бензилхлорид. Образование бензилхлорида происходит, по-видимому, в результате протекания замещения по типу $\text{S}_{\text{N}}2$ в молекуле исходного соединения. При этом образуется пирролин **1a**, который далее способен в этих условиях превращаться в дихлорпроизводное **3a** (Схема 1). Не исключено также, что взаимодействие с реагентом Вильсмйера протекает аналогично схеме 4 с последующим отщеплением бензилоксигруппы и образованием соединения **3a**, либо миграцией этой группы в положение 4 гетероцикла. Продукт миграции обнаружен не был, однако соединение **15a**, очевидно, является результатом его гидролиза (Схема 6).

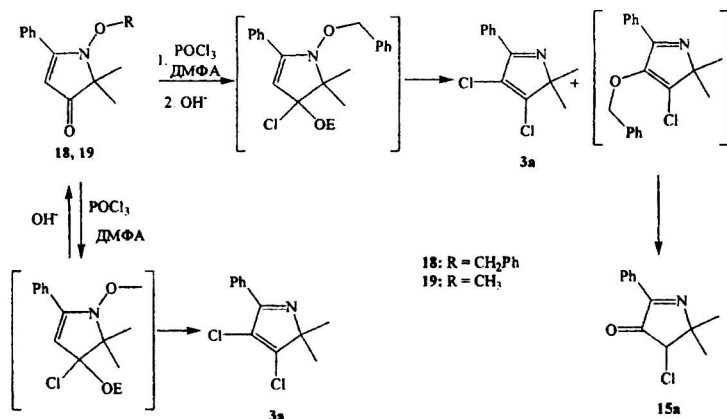


Схема 6

Реакция *N*-метоксизамещенного соединения **19** с реагентом Вильсмейера также приводит к образованию дихлорзамещенного соединения **3а**, наряду с которым было выделено значительное количество исходного соединения, хотя по данным ТСХ реакционной смеси оно расходуется в условиях реакции полностью.

2.1.4 Взаимодействие енаминокетонов с реагентом Вильсмейера

Известно, что 4-замещенные производные пирролина могут быть получены рециклизацией енаминокетонов, производных имидазолидина, содержащих необходимый заместитель у енаминового атома углерода. Таким образом, формилзамещенные енаминокетоны могли бы стать предшественниками 4-формилзамещенных пирролинов. Кроме того, сами эти соединения могли бы представлять интерес в качестве парамагнитных лигандов для координационной химии.

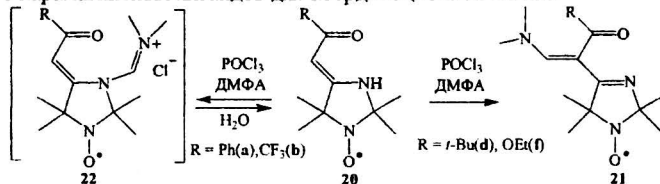


Схема 7

Показано, что направление реакции енаминов, производных имидазолидина, **20** с реагентом Вильсмейера зависит от характера заместителя. Так, продуктами реакции енаминокетона **20d** и енаминоэфира **20f** с реагентом Вильсмейера являются диметиламинометилзамещенные соединения **21** (Схема 7). В отличие от этого, при взаимодействии енаминокетонов **20a,b** с реагентом Вильсмейера исходное вещество, по данным анализа ТСХ реакционной смеси, расходуется полностью, однако единственными выделенными после обработки реакционной смеси продуктами в этом случае являются исходные соединения. Можно полагать, что это связано с протеканием электрофильной атаки по атому азота с образованием соли **22**, гидролиз которой дает исходное соединение **20** (Схема 7).

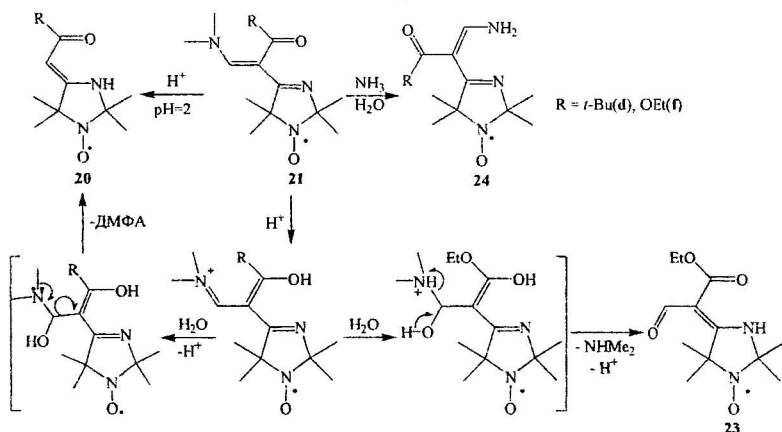


Схема 8

С целью получения формилзамещенного производного енаминокетона, была осуществлена попытка провести кислотный гидролиз соединений **21d,f**. Показано, что гидролиз **21d** приводит к образованию исключительно енаминокетона **20d**, при гидролизе соединения **21f** образуются енаминоэфир **20f** и соединение **23** в соотношении 1:2.4 (Схема 8). Важно отметить, что соединение **23** может быть использовано в качестве парамагнитного лиганда, что было продемонстрировано синтезом координационного соединения - биядерного комплекса с никелем, структура которого приведена на рисунке 1.

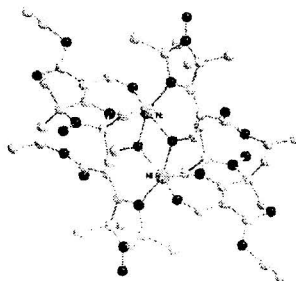


Рис. 1. Кристаллическая структура комплекса соединения **23** с никелем.

Аммонолиз диметиламинометилзамещенных соединений **21d,f** в водно-спиртовой среде приводит к образованию аминометилзамещенных соединений **24d,f** соответственно, т.е. происходит замена диметиламиногруппы на аминогруппу в составе молекулы, при этом образования незамещенных енаминокетона **20d** и енаминоэфира **20f** не наблюдается. Следует также отметить, что сложноэфирная группа в составе молекулы енаминоэфира **21f** в реакции с аммиаком не затрагивается (Схема 8).

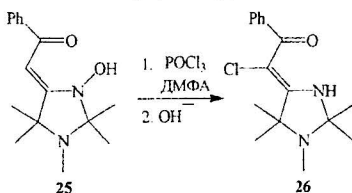


Схема 9

Таким образом, взаимодействие енаминокетонa, производных имидазолидина, с реагентом Вильсмайера происходит обычным образом – с образованием продуктов электрофильного замещения реагентом Вильсмайера. В отличие от этого, взаимодействие енаминокетона **25**, функционально отличающегося от производных имидазолидина **20** только наличием атома кислорода при атоме азота, с реагентом Вильсмайера происходит с образованием монохлорзамещенного соединения **26**,

аналогично эндоциклическим производным энгидроксиламинокетонров – производным пирролинов **1** (Схема 9).

Данный факт еще раз подтверждает ключевую роль нитронной группы во взаимодействии с реагентом Вильсмайера субстратов различного на первый взгляд строения, содержащих в составе молекулы нитронную группу.

2.1.5 Взаимодействие нитроенамина с реагентом Вильсмайера

Реакция нитроенамина **27** - производного нитроксильного радикала имидазолидина с реагентом Вильсмайера происходит принципиально иным путем и приводит к образованию бирадикала – производного фуруксана **28**. Образование фуруксанового кольца, очевидно, происходит в результате димеризации промежуточно образующегося нитрил-оксида **29**. (Схема 10).

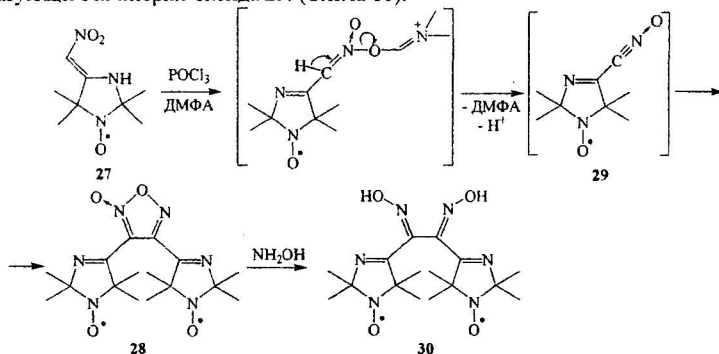


Схема 10

При действии на фуруксан **28** гидроксиламином образуется парамагнитный α -диоксим **30**. Сохранение нитроксильных групп в диоксиме **30** в восстановительной среде связано, возможно, с окислением соответствующего гидроксиламинопроизводного кислородом воздуха в ходе его выделения. Полученный продукт **30** является перспективным парамагнитным лигандом для координационной химии.

2.2 Взаимодействие производных 2,4-дигидро-3H-пиррол-3-он-1-оксида с активированными алкинами.

Анализ литературных данных показывает, что взаимодействие **1** с акцепторно-замещенными алкинами могло бы происходить либо как нуклеофильное присоединение по активированной кратной связи с участием атома углерода C^4 или одного из атомов кислорода в сопряженной таутомерной форме **B** (Схема 11); либо как 1,3-диполярное присоединение нитронной группы.

Показано, что реакция пирролинов **1** с диметилацетилендикарбоксилатом (ДМАД) происходит исключительно как 1,3-диполярное циклоприсоединение с образованием соединений **31**. Взаимодействие пирролинов **1** с несимметричными алкинами, такими как этил- и метилпропиолаты, также дает исключительно продукты реакции циклоприсоединения. Реакция протекает нерегиоселективно. Смеси полученных региоизомеров разделить не удастся вследствие их хроматографической однородности (Схема 11).

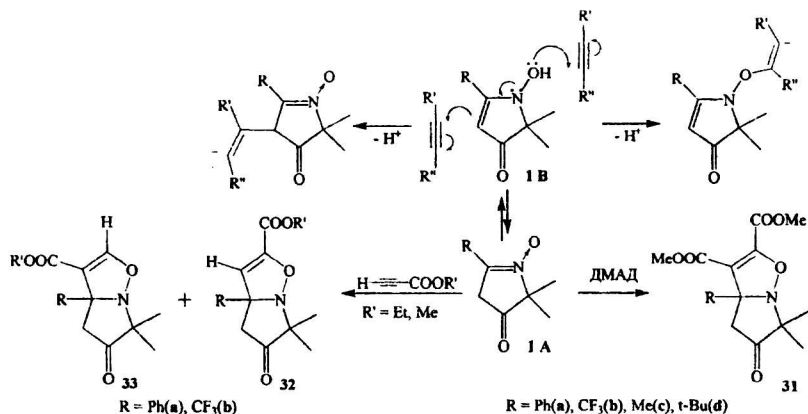


Схема 11

Интересно отметить, что в случае трифторметилзамещенного 1b и фенилзамещенного 1a пирролинов преобладающими оказываются разные региоизомеры. Так, в первом случае основным продуктом реакции является изомер 32b, а во втором — изомер 33a. Этот факт дает основания утверждать, что реакция подчиняется влиянию орбитального, а не зарядового контроля, то есть происходит как синхронный процесс.

2.3 Взаимодействие производных 2,4-дигидро-3H-пиррол-3-он-1-оксида с бензальдегидом.

Ранее было показано, что взаимодействие производных пирролина 1a,c с бензальдегидом в щелочной среде приводит к образованию продуктов конденсации 34a,c. Дальнейшие превращения полученных соединений 34 в работе не изучались, хотя в результате их окисления можно было ожидать образование радикалов, которые, очевидно, представляли бы интерес в качестве парамагнитных лигандов — «мостиков», эффективно передающих спиновую плотность (Схема 12).

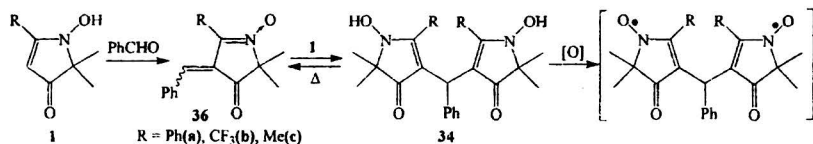


Схема 12

В настоящей работе было продолжено изучение реакции конденсации производных пирролина 1 с бензальдегидом в щелочной среде. Показано, что качественный и количественный состав реакционной смеси существенным образом зависит от условий проведения реакции, в частности, от количества катализатора — метилата натрия и от времени протекания реакции. Реакция осложняется легкостью окисления как исходных пирролинов 1, так и продуктов, образующихся в результате реакций конденсации.

Из реакционной смеси, образующейся при взаимодействии пирролинов 1 с бензальдегидом в атмосфере аргона, были выделены продукты конденсации кротоно-

вого типа 36, а также соединения 34, образующиеся в результате дальнейшего присоединения аниона пирролина 1 к продуктам кротоновой конденсации 36 (Схема 12).

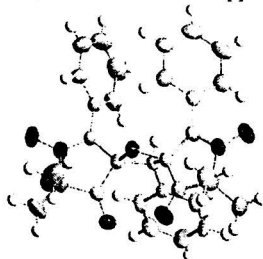


Рис 2. Кристаллическая структура соединения 37

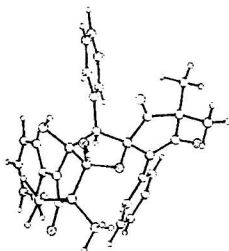


Рис 3. Кристаллическая структура соединения 38a

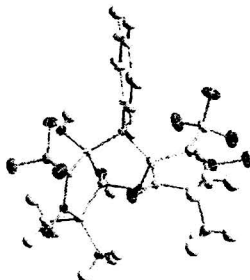


Рис 4. Кристаллическая структура соединения 38b.

Соотношение продуктов 34 и 36 зависит от времени проведения реакции. Так, согласно данным ТСХ реакционной смеси, первоначально происходит накопление соединения 36, которое далее расходуется на образование продукта 34. Поскольку реакция конденсации обратима, в определенный момент количество продукта 34 начинает уменьшаться, при этом наблюдается увеличение количества соединения 36. Обратимость образования продукта конденсации двух молекул пирролина и одной молекулы бенzalдегида иллюстрируется также неустойчивостью этих соединений к нагреванию (Схема 12).

Следует отметить, что спектральные характеристики соединения 34a (данные ИК- и ЯМР ^1H -спектров) отличаются от таковых, описанных ранее в литературе для этого соединения, что свидетельствует, скорее всего, об ошибочности приписанной ранее структуры.

При проведении реакции пирролинов 1 с бенzalдегидом в присутствии кислорода воздуха вместе с обычными продуктами конденсации 34 и 36, в зависимости от условий проведения, могут быть выделены продукты последующего окисления – производные оксетана 37 и тетрагидрофурана 38a,b. Строение всех продуктов окисления было установлено с помощью рентгеноструктурного анализа. (Рис. 2-4).

Образование продукта 37 может происходить либо непосредственно в ходе реакции в случае, если ее проводят в присутствии кислорода воздуха, либо на стадии обработки реакционной смеси, если реакция проводится в атмосфере инертного газа. Об образовании оксетана 37 именно по радикальному пути говорит тот факт, что пирролины типа 1 легко образуют винилнитроксильные радикалы при действии различных окислителей. Кроме того, при окислении соединения 34b был получен диоксалан 39 (Рис. 5), что прямо свидетельствует о возможности образования радикала 35, который далее способен захватывать

молекулу кислорода и давать либо соединение 39, вследствие внутримолекулярного взаимодействия радикальных центров, либо оксетан 37, вследствие взаимодействия с другими молекулами (Схема 13).

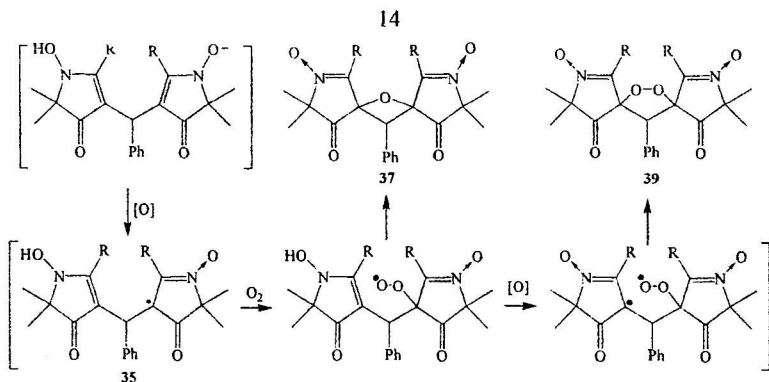


Схема 13

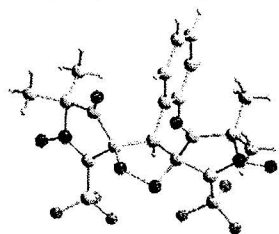


Рис 5. Кристаллическая структура соединения 39.

При проведении реакции с избытком основания и при увеличении времени реакции удается выделить 2',4-замещенные производные 3а,6а-дигидрокси-5',5',6,6-тетраметил-3-фенил-3а,6,6а-тетрагидроспиро[фуоро[2,3-с]пиррол-2,3'-пиррол]-4'(5'H)-он-1',5-диоксида 38а,б. Вероятно, соединения 38 образуются из оксетана 37 в результате нуклеофильного раскрытия оксетанового цикла под действием атаки гидроксид-аниона и последующей циклизации аниона 40 (Схема 14). Следует отметить, что ИК-спектр соединения 38а полностью совпадает с ИК-спектром, описанным в литературе как спектр соединения 34а. При этом он принципиально отличается от ИК-спектра соединения 34а, синтезированного в ходе настоящей работы, что означает, что

строение полученного продукта (38а) ранее было определено ошибочно.

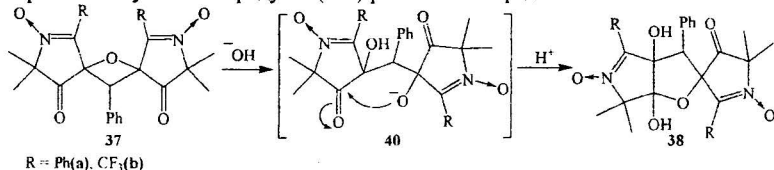


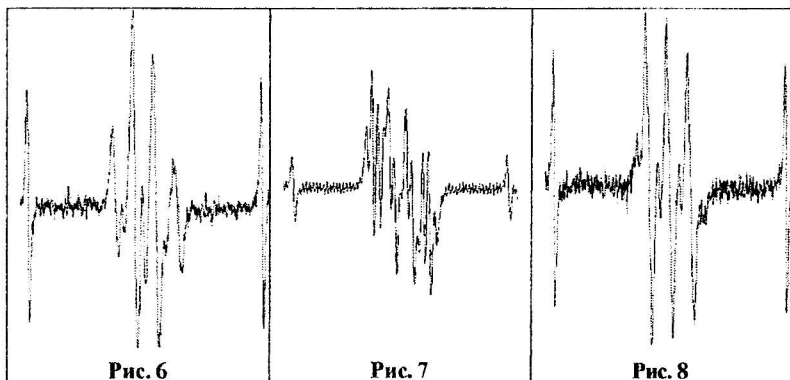
Схема 14

2.4 Окислительные превращения производных 4-[[2,2-диметил-1-оксидо-3-оксо-2,4-дигидро-3Н-пиррол-4-ил](фенил)метил]-2,2-диметил-2,4-дигидро-3Н-пиррол-3-он-1-оксида

Производные 2,2-диметил-2,4-дигидро-3Н-пиррол-3-он-1-оксида 1 способны окисляться в винилнитроксильные радикалы при действии различных окислителей. В том случае, если заместитель в положении 4 пирролинового цикла отсутствует, образующиеся радикалы легко рекомбинируют с образованием димеров. Если в положении 4 гетероцикла имеется заместитель, рекомбинация затруднена, и, в зависимости от характера этого заместителя, образующиеся винилнитроксильные

радикалы могут быть достаточно устойчивыми. Таким образом, можно было ожидать, что радикал **35**, образующийся при окислении соединения **34**, может оказаться устойчивым соединением (Схемы 12, 15).

Обнаружено, что соединения **34** легко окисляются в эфире и диоксане такими окислителями, как MnO_2 , PbO_2 с образованием радикалов **35**, о чем свидетельствует спектр ЭПР этих соединений. Так, спектр ЭПР соединения **35a** представляет собой триплет дублетов с $a_N = 7.70$ G и $a_H = 7.38$ G (Рис. 6). Спектр радикала **35b** представляет собой сложный мультиплет, вследствие того, что, помимо расщепления на атомах азота и водорода, наблюдается также расщепление на атомах фтора (Рис. 7).



Спектры ЭПР реакционных смесей:

Рис. 6: **34a(H)**, окисление PbO_2 в диоксане, 2 мин. **35a(H)**: кватер $a_N = 7.70$ G, $a_H = 7.38$ G, $g \approx 2.0070$.

Рис. 7: **34b**, окисление PbO_2 в диоксане, 4 мин. **35b**: $a_N = 7.08$ G, $a_H = 6.17$ G, $a_F = 2.32$ G (3F), $g = 2.0065$.

Рис. 8: **34a(D)**, окисление PbO_2 в диоксане, 2 мин. **35a(D)**: триплет $a_N = 7.70$ G, $a_D = 1$ G, $g = 2.0070$ + **35a(H)**: кватер $a_N = 7.70$ G, $a_H = 7.38$ G.

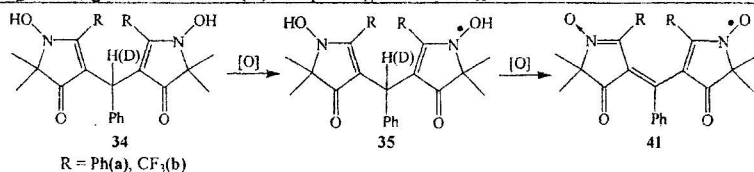


Схема 15

При увеличении времени реакции происходит дальнейшее окисление, приводящее к отщеплению атома водорода от центрального углеродного атома с образованием винилнитроксильных радикалов **41**, обладающих длинной цепью π -сопряжения и фактически являющихся винилогами нитронилнитроксильных радикалов (Схема 15). Факт последовательного образования радикалов **41** из их предшественников **35** был подтвержден методом спектроскопии ЭПР, для чего был синтезирован дейтерозамещенный аналог **34a(D)** — из пирролина **1a** и дейтеробензальдегида- d_1 (PhCDO). По данным спектроскопии ЯМР ^1H , содержание дейтерия у центрального атома углерода в молекуле **34a(D)** составляло 85 %. Спектр ЭПР радикала **35a(D)**

представляет собой триплет с константой СТВ $a_N = 7.7$ G, малая величина константы СТВ $a_D = 1$ G – практически не влияет на вид спектра соединения **35a(D)** (Рис. 8). На основании этих данных сделан вывод о том, что наблюдаемая в спектре ЭПР радикала **35a(H)** дублетная константа СТВ $a_H = 7.38$ G относится к расщеплению именно на этом атоме водорода. Судя по спектру ЭПР, в образце радикала **35a(D)** содержится около 15% *H*-замещенного соединения **35a(H)**, что согласуется с данными ЯМР 1H его диамагнитного предшественника **34a(D)**. При дальнейшем окислении (27 мин.) вид спектра изменяется – становится квинтетом с константой СТВ $a_N = 3.80$ G, что свидетельствует о расщеплении на двух эквивалентных атомах азота в радикале **41**. Процесс окисления **35a(D)** в **41a** происходит несколько медленнее, чем в случае аналогичных водородзамещенных соединений, что может быть связано с наличием кинетического изотопного эффекта в этой реакции. Так, при проведении реакции в течение 75 минут, процесс окисления **35a(D)** в **41a** не завершается, и в спектре ЭПР реакционной смеси, наряду с сигналом радикала **41a**, наблюдается сигнал **35a(D)** меньшей интенсивности.

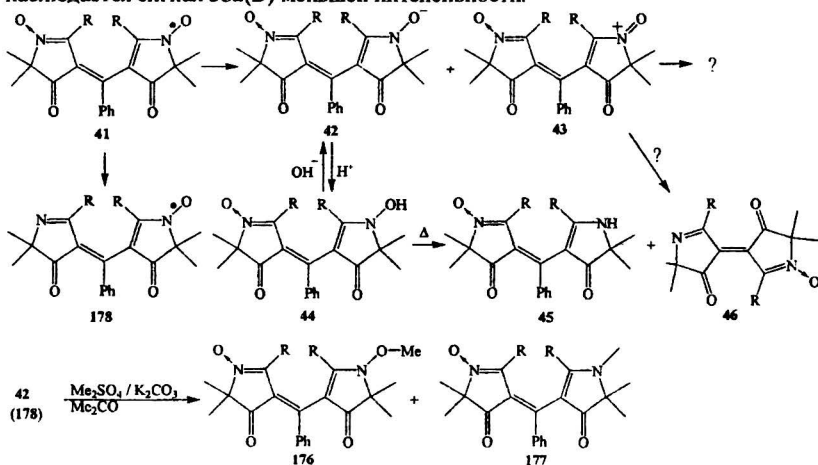


Схема 16

Радикалы **41** имеют интенсивную оранжево-красную окраску. В протонодонорной среде радикалы **41**, по всей видимости, диспропорционируют на соответствующие анионы **42** и оксоаммониевые катионы **43**. Последние, будучи неустойчивыми соединениями, вероятно, разлагаются. Процесс диспропорционирования ускоряется в присутствии оснований, о чем свидетельствует быстрое исчезновение спектра ЭПР раствора. Водные растворы соединений **42** имеют интенсивную малиново-фиолетовую окраску. При подкислении анионы **42** превращаются в производные **4**-[фенил(5,5-диметил-2-фенил-1-оксидо-4-оксо-4,5-дигидро-3*H*-пиррол-3-илиден)метил]-1-гидрокси-2,2-диметил-5-фенил-1,2-дигидро-3*H*-пиррол-3-она **44**, имеющие красно-оранжевую окраску. Соединения **44**, являющиеся довольно сильными кислотами: их растворы в протонных растворителях имеют отчетливую кислую среду и соответствующий анионам **42** цвет.

Полученный перекристаллизацией из смеси гексана с этилацетатом монокристалл соединения **44b** по данным рентгено-структурного анализа в действительности

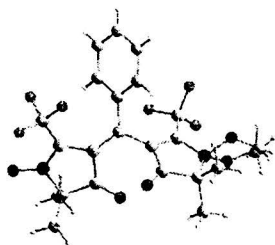


Рис 9. Кристаллическая структура соединения **47**.

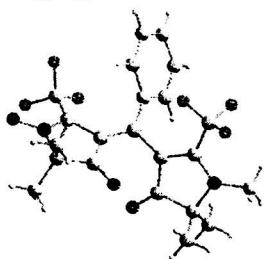


Рис 10. Кристаллическая структура соединения **48**.

включает в свой состав два соединения – **45** и **46** в соотношении 2 : 1. Процесс дезоксигенирования соединения **44b** самого по себе в столь мягких условиях представляется маловероятным. По всей видимости, дезоксигенирование происходит в результате каталитического действия небольшого количества радикала **41b**, содержащегося в образце. Как отмечалось ранее, радикалы **41** являются винилогами нитронилнитроксильных радикалов, производных 4,5-дигидро-1*H*-имидазола, которые, как известно, претерпевают спонтанное дезоксигенирование в имино-нитроксильные радикалы даже при комнатной температуре. Механизм этого превращения неизвестен, но сам этот процесс зачастую сопровождает реакцию получения нитронилнитроксильных радикалов. По-видимому, и в случае соединения **44** дезоксигенирование происходит аналогичным образом. Соединение **46** образуется как побочный продукт дальнейших окислительных превращений, не исключено также, что оно является одним из продуктов разложения оксоаммониевого катиона **43**, образующегося при диспропорционировании радикалов **41** (Схема 16).

Установить строение анионов (солей) **42** данных кислот оказалось затруднительным, поскольку в растворах, по всей видимости, присутствует несколько различных таутомерных форм, о чем свидетельствует спектр ЯМР ^1H этих соединений. Кроме того, в полученных образцах кристаллических солей присутствует заметное количество кристаллизационной воды, удалить которую не удастся, и сигнал ее наблюдается в спектрах ЯМР ^1H .

В связи с этим, для подтверждения строения как аниона **42b**, так и кислоты **44b** было проведено алкилирование калиевой соли **42b**-К диметилсульфатом в ацетоне в присутствии основания. В результате был выделен метиловый эфир **47** (Рис. 9) и, наряду с ним, неожиданно был обнаружен второй, минорный продукт, который оказался *N*-метилзамещенным производным **48** (Рис. 10, схема 16). Очевидно, появление соединения **48** в реакционной смеси связано с присутствием в ней его предшественника – радикала **49**, который образовался еще на стадии окисления при получении радикала **41b**.

ВЫВОДЫ

1. Взаимодействие енаминокетонов, производных нитроксильных радикалов имидазолидина, с реагентом Вильсмайера приводит к образованию диметиламинометилензамещенных производных 3-имидазолин-1-оксида, которые в кислой среде претерпевают либо гидролитическое отщепление всей диметиламинометиленовой группировки, либо ее гидролиз в альдегидную группу: эти направления реакции являются конкурирующими. В то же время, аммонолиз этих соединений в

водно-спиртовой среде приводит к образованию аминометилзамещенных соединений, образования незамещенных енаминокетонов не происходит.

2. Показано, что наличие нитронной группы в составе молекулы субстрата оказывает существенное влияние на направление реакции с реагентом Вильсмайера, определяя первоначальное направление электрофильной атаки – атом кислорода, независимо от возможности енолизации нитронной группы, приводящей, в частности, к возникновению сопряженной енгидроксиламинной группировки. Далее следует ряд превращений (перегруппировок), приводящих к образованию конечных продуктов реакции.

- В случае реакции Вильсмайера с енгидроксиламинокетонами – производными 2,2-диметил-2,4-дигидро-3*H*-пиррол-3-он-1-оксида – первоначальная атака по нитронному атому кислорода приводит к потере заместителя у атома азота и приводит последовательно к моноклорзамещенным енаминокетонам, а затем к дихлорзамещенным производным 2*H*-пирролов.

- Образования продуктов формилирования не зарегистрировано.

- Обнаружена перегруппировка *N*-безонлоксипроизводных, приводящая к миграции этих групп к енаминовому атому – в положение 4 гетероцикла пирролина. Показано, что эта перегруппировка может протекать межмолекулярно.

3. Обнаружено, что продуктом реакции нитроенамина – производного имидазолдин-1-оксида – с реагентом Вильсмайера является нитроксильный бирадикал – фуоксан, который был далее превращен в диоксим-бирадикал – перспективный парамагнитный лиганд.

4. Показано, что производные 2,2-диметил-2,4-дигидро-3*H*-пиррол-3-он-1-оксида взаимодействуют с ДМАД и пропиолатами не по схеме нуклеофильного присоединения к активированной тройной связи углерод-углерод, а по типу реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения, давая производные 3а,4,5,6-тетрагидропирроло[1,2-*b*]изоксазола. В случае пропиолатов реакция происходит нерегіоселективно.

5. Взаимодействие 5-фенил- и 5-трифторметилзамещенных 2,2-диметил-2,4-дигидро-3*H*-пиррол-3-он-1-оксидов с бензальдегидом приводит к образованию продуктов конденсации кротонового типа, которые далее превращаются в продукты присоединения по Михаэлю. При проведении реакции конденсации в присутствии кислорода воздуха образуются продукты окисления и их последующих трансформаций: производные оксетана – 3,3,10,10-тетраметил-6-окса-1,3,8-трифенил-2,9-дизаспиро[4.1.4.1]додека-1,8-диен-4,11-дион-2,9-диоксид, тетрагидрофурана – 3а,6а-дигидрокси-5',5',6,6-тетраметил-2',3,4-трифенил-3,3а,6,6а-тетрагидроспиро[фуор[2,3-с]пиррол-2,3'-пиррол]-4(5'*H*)-он-1',5-диоксид и диоксала – 3,3,10,10-тетраметил-6-фенил-1,8-бис(трифторметил)-12,13-диокса-2,9-дизадиаспиро[4.1.4.2]тридека-1,8-диен-4,11-дион-2,9-диоксид.

6. Окисление производных 4-{[2,2-диметил-1-оксидо-3-оксо-2,4-дигидро-3*H*-пиррол-4-ил]-(фенил)метил}-2,2-диметил-2,4-дигидро-3*H*-пиррол-3-он-1-оксида приводит к образованию персистентных сопряженных нитроксильных радикалов производных 4-[фенил-(5,5-диметил-1-оксидо-4-оксо-4,5-дигидро-3*H*-пиррол-3-илиден)метил]-1-оксил-2,2-диметил-1,2-дигидро-3*H*-пиррол-3-она.

Основные результаты исследований изложены в следующих работах:

1. Беккер, К.С., Рошупкина, Г.И., Рыбалова, Т.В., Гатиллов, Ю.В., Резников, В.А. Превращения сопряженных енаминов ряда имидазолидин-1-оксида в реакции Вильсмайера-Хаака // Изв. РАН, Сер. хим., - 2007. - № 6. - С. 1165-1170.
2. Becker, Ch., Roshchupkina, G., Rybalova, T., Gatilov, Yu., Reznikov, V. Transformations of 2,2-dimethyl-2,4-dihydro-3H-pyrrrol-3-on-1-oxide derivatives in the Vilsmeier-Haack reaction conditions // Tetrahedron - 2008. - V. 64. - P. 9191-9196.
3. Becker, Ch.S., Roshchupkina, G.I., Rybalova, T.V., Gatilov, Yu.V., Romanenko, G.V., Reznikov, V.A. Unexpected formation of polycyclic oxygen-containing spiro-heterocycles in the reactions of 2,4-dihydro-3H-pyrrrol-3-on 1-oxides with benzaldehyde // Mend. Comm. - 2008. - V. 18. - P. 297-299.
4. Беккер, К. С., Резников, В. А. Взаимодействие диметилацетилендикарбоксилата с производными 2,2-диметилпирролин-3-он-1-оксида. // Бутлеровские сообщения. - 2009. - Т. 15. - № 2. - С. 12-15.

Основные результаты диссертации доложены на отечественных и международных конференциях:

5. Becker, Ch., Roshchupkina, G., Reznikov, V. Transformations of enamines of imidazolidine nitroxide series in the Vilsmeier reaction // 4th International Conference on Nitroxide Radicals: Synthesis, Properties and Implications of Nitroxides (SPIN-2005): Book of abstracts. - Novosibirsk, Russia, 2005, p. 49.
6. Беккер, К.С., Рошупкина, Г.И. Взаимодействие енгидроксиламинокетонов и родственных енаминов с электрофильными реагентами // Международная научная конференция молодых ученых «Ломоносов-2006»: Материалы конференции. - Москва, 2006, с. 156.
7. Беккер, К.С., Рошупкина, Г.И. Взаимодействие гетероциклических енаминов с некоторыми электрофильными реагентами // XVI Российская молодёжная научная конференция «Проблемы теоретической и экспериментальной химии»: Тезисы докладов. - Екатеринбург, 2006, с. 286.
8. Беккер, К.С., Рошупкина, Г.И., Бурдуков, А.Б., Резников В.А. Персистентные полиненасыщенные винилнитроксильные радикалы // Международная конференция по органической химии «Химия соединений с кратными углерод-углеродными связями»: Тезисы докладов. - Санкт-Петербург, 2008, с. 119-120.

Формат бумаги 60х84 1/16. Объем печати 1 печ. лист.
Тираж 100 экз.

Отпечатано на роталпринте Новосибирского института органической химии

им. Н.Н. Ворожцова СО РАН
630090, г. Новосибирск, 90, пр. ак. Лаврентьева, 9.

